

Untersuchungen über die Ausscheidung von Aldosteron bei Herzkranken

Manfred Köhler



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG VON ALDOSTERON
BEI HERZKRANKEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Köhler
aus
Hamburg



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H. P. WOLFF
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1958

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Einführung in spezielle Problemstellung	10
Methodik zur Aldosteronbestimmung	10
Identifizierung und Bestimmung des Aldosterons	19
Experimentelle Ergebnisse	21
Kombinierte Links-Rechtsinsuffizienzen	23
Reine Links- und Rechtsinsuffizienzen	25
Schwere Herzinfarkte	26
Hydropische Herzranke vor und nach Ascitespunktion	26
Zusammenfassung	32
Literaturverzeichnis	33
Tabellarischer Anhang	

EINLEITUNG

Unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der mineralwirksamen Nebennierenrindensubstanzen erfuhren eine grosse Erweiterung, als es SIMPSON und TAIT gelang, die Frage nach Existenz und Natur einer natriumretinierenden Substanz von Ödemkranken (sodium retaining factor) zu lösen. Sie fanden chromtaographisch einen genau definierbaren Stoff von hoher Aktivität (1), der auch im Blut nachweisbar war (2). 1953 wurde der sodium retaining factor von SIMPSON und TAIT als Elektro cortin, später Aldosteron, isoliert und kristallisiert. 1954 wurde seine Struktur von REICHSTEIN, WETTSTEIN, NEHER, SIMPSON, TAIT, v. EUW und SCHINDLER geklärt. Die Totalsynthese des Aldosterons gaben 1955 WETTSTEIN und SCHMIDLIN bekannt. Durch diese Forschungen war die Frage nach der chemischen Natur der Substanz gelöst, die seiner physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung begann. F. GROSS (3) zählt das Aldosteron zu den wenigen "genuinen" Hormonen, die bisher aus der Nebennierenrinde isoliert wurden. Untersuchungen über den Steroidgehalt des Nebennierenvenenblutes bei verschiedenen Säugetieren und am Menschen sprechen dafür, dass unter physiologischen Bedingungen im wesentlichen Corticosteron, Cortisol (= Hydrocortison), Aldosteron, sowie als androgene Wirkstoffe 11 β -Hydroxyandrostendion und Adrenosteron sezerniert werden (3). Die hauptsächliche Wirkung des Aldosterons im menschlichen Körper ist durch seinen Namen im angelsächsischen Schrifttum charakterisiert: "sodium retaining factor". Nachdem man das Aldosteron kristallisiert hatte, konnte seine Wirkung auf den Mineralstoffwechsel näher spezifiziert werden, SIMPSON und TAIT (4) fanden eine 100 mal stärkere Wirkung des Aldosterons als die des Cortexons auf die Natriumexkretion. DESSAULLES und Mitarbeiter (5) zeigten durch Natrium-, Kalium- und Wasserausscheidungsversuche an Nebennierenlosen Ratten, dass die natriumretinierende Wirkung des Aldosterons 25 mal so stark wie die des Cortexons ist. Die kaliumeliminierende Wirkung war dagegen nur 5 mal so stark. Bei ihren Untersuchungen stellten DESSAULLES und Mitarbeiter fest, dass das Aldosteron keine Änderung in der Wasserausscheidung hervorruft. Im Lebenserhaltungstest am Hund beobachteten GROSS und GYSEL (6) ein 25 - 30 mal stärkere Wirksamkeit des Aldosterons gegenüber dem Acetylcortexon (= DOCA). MACH (7) wandte das Aldosteron in der Klinik bei Addison-

kranken an. Dabei war die wirksame Dosis 30 mal kleiner als die des Desoxycorticosterons.

Die Wirkungsbreite des Aldosterons ist damit keineswegs erschöpfend behandelt. Einige Forscher konnten zeigen, dass das Aldosteron eine - wenn auch schwache - Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel besitzt, wie es durch folgende Teste demonstriert wurde (8):

Leberglykogen test:	ca. 25 fache	Cortexonwirkung
	= 1/3	Cortisonwirkung
Eosinophilentest:	= 1/2	Cortisonwirkung
Kältetest:	= 1/2	Cortisonwirkung

Die Regulationsmechanismen des Aldosterons im menschlichen Körper sind noch nicht endgültig geklärt, doch kann schon einiges darüber ausgesagt werden.

Nach GAUNT (9) ist die Verringerung des Na/K-Quotienten wahrscheinlich ein starker Reiz für die Aldosteronsekretion. Eine natriumarme oder eine kaliumreiche Nahrung soll im Sinne einer Stimulation wirken (AXELRAD und Mitarbeiter, LUETSCHER). Die Stellung des Hypophysenhinterlappens in diesem Geschehen ist von FARREL und Mitarbeitern (9) geklärt worden: die Nebennierenrinde erzeugt nach Ausschaltung des Hypophysenhinterlappens weiterhin Aldosteron. Über die Beteiligung des Aldosterons an der endokrinen Volumenregulation lässt sich aus den Arbeiten von BARTTER (10) folgendes entnehmen: der Anstieg des Flüssigkeitsvolumens in den Körperräumen - besonders im extrazellulären Raum - führt zu einer Senkung der Aldosteronproduktion und zu einer renalen Freigabe von Natrium. Die Verringerung des Flüssigkeitsvolumens dagegen führt zu einer Aktivierung der Aldosteronsekretion und zu einer tubulären Retention von Natrium, der auf dem Wege einer koordinierten Aktivierung der neurohypophysären ADH-Produktion eine Retention von Wasser folgt.

Im Harn liegt das Aldosteron in freier Form und an Glucuronsäure gebunden vor. Die tägliche Ausscheidung beträgt

nach LUETSCHER und AXELRAD:	0,3 - 3,0 μ Aldost./24 ^h (11),
nach NEHER und WETTSTEIN:	1,0 - 6,0 μ Aldost./24 ^h (12),
nach WOLFF und KOCZOREK:	0,5 - 6,5 μ Aldost./24 ^h (13).

GROSS (3) hebt hervor, dass es schwerfällt, eine Grenze zwischen normaler und pathologischer Aldosteronausscheidung zu ziehen, da die Normalwerte bei Erwachsenen stark schwanken. Körperliche Anstrengung

führt zum Beispiel zu einem Anstieg des Aldosterons (MULLER und Mitarbeiter (3)).

Einführung in spezielle Problemstellung

Es soll das Ziel dieser Arbeit sein, Untersuchungen zu berichten und zu diskutieren, die über die Aldosteronausscheidung bei Herzkranken durchgeführt wurden.

Da eine abnorme renale Retention von Natrium auf Grund klinischer Erfahrungen an der Ausbildung ödematöser Zustände massgeblich beteiligt ist, schien es interessant, die Ausscheidung des natriumbewahrenden Aldosterons bei Kranken mit verschiedenen Formen und in verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz zu studieren. Die hierbei angewandte physikochemische Methode, wie sie unten beschrieben wird, ist von NEHER und WETTSTEIN entwickelt worden.

Methodik zur Aldosteronbestimmung im menschlichen Harn

1955 haben NEHER und WETTSTEIN einen physikochemischen Aldosteronnachweis im menschlichen Harn (14) veröffentlicht, der eine spezifische, semiquantitative Bestimmung der 24-Std.-Ausscheidung von Aldosteron und damit Rückschlüsse auf die Aldosteronaktivität im Organismus gestattet.

Sammeln des 24-Stunden Harnes.

Der Harn wird während einer 24-Std.-Periode gesammelt und in dieser Zeit unter Zusatz von etwas Chloroform kühlgestellt. Die Aufarbeitung soll unmittelbar anschliessend erfolgen. Ist dieses nicht möglich, so ist er eingefroren (ca. 10°C) aufzubewahren. Für die Bestimmung sollte im allgemeinen mindestens die Hälfte des 24-Std.-Harnes verwendet werden. Ist ein hoher Aldosterongehalt zu erwarten, genügen entsprechend kleinere Mengen.

Hydrolyse und Extraktion.

Der Harn - 24 - Std. - Volumen oder weniger wird bei $10-15^{\circ}\text{C}$ unter Rühren mit konz. Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert. Die Kontrolle geschah durch Indikatorpapier. Durch Hinzufügen einer

geringen Menge Kochsalz kann eine manchmal auftretende Emulsionsbildung verhindert werden. Den Harn lässt man 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit beginnt die Extraktion.

1 Volumen Harn wird hierbei mit einer Portion von 0,3 Volumen Chloroform versetzt und 30 Min. in einer mechanischen Apparatur geschüttelt, sodass eine intensive Durchmischung eintritt. Danach lässt man die beiden Phasen sich innerhalb von 5 Min. trennen, giesst die obere wässrige Phase in einen bereitstehenden zweiten Kolben und versetzt diese Menge wieder mit 0,3 Volumen Chloroform. Die meist stark getrübbte Chloroformphase wird in Zentrifugengläser abgefüllt und zentrifugiert (10 Min. bei 3000 Umdrehungen).

Die obere wässrige Schicht und die mittlere "Käseschicht" des Zentrifugates sind frei von Steroiden, sie werden der Genauigkeit halber aber noch einmal in den laufenden Extraktionsvorgang gegeben. Die untere klare Chloroformschicht enthält die uns interessierenden Substanzen und wird in einem Gefäss gesammelt. Dieser Vorgang geschieht insgesamt 4 mal, sodass am Schluss eine Gesamtmenge von 4 mal 0,3 Harnaussgangsvolumen vorliegt.

Neutralwaschen und Einengen.

Die bei der Extraktion gewonnene Chloroformmenge wird mit Natronlauge neutralisiert (auf 1000 ml Volumen kommen 50 ml 1/10 n NaOH). Diese Mischung wird dann 5 Min. manuell geschüttelt und anschliessend in einem Scheidetrichter getrennt. Die sich oben absetzende Schicht von NaOH wird 2 mal 15 Min. mit gleicher Chloroformmenge zurückgewaschen und dann verworfen. Die Chloroformphase wird mit der Ausgangsportion vereinigt. Diese wird mit aqua destillata (aus 1000 ml Volumen kommen 50 ml aqua dest.) 3 mal unter Schütteln gewaschen. Das dabei anfallende Waschwasser wird im Scheidetrichter abgetrennt, gepoolt und ebenfalls 2 mal mit 0,3 Volumen Chloroform zurückgewaschen. Sämtliche Chloroformphasen werden vereinigt und im Vakuum bei maximal 50°C abdestilliert.

Eindämpfen und Wägen.

Der gewonnene Rückstand wird in ein kleineres geeichtes Gefäß umgespült und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und anschliessend gewogen.

Mit diesem Vorgang ist der erste Teil der Arbeit beendet, der Extrakt ist für die nun folgende chromatographische Trennung vorbereitet.

Die chromatographischen Systeme

1) DIE SÄULENCHROMATOGRAPHIE:

Durchschnittlich betragen die Extrakte von 24-Std.-Harnproben 10-60 mg. Sie eignen sich ohne Vorreinigung zur präparativen Chromatographie. Überschreiten die Extrakte jedoch dieses Mass, so müssen sie einer Vorreinigung unterzogen werden. Wir verwenden hierzu ein säulenchromatographisches Verfahren nach den Grundlagen von MARTIN und SYNGE (15).

Stationäre Phase: Silicagel und Chloroform

Mobile Phase: Extrakt in Chloroform gelöst und Waschlösungen:

Chloroform : Aceton = 99 : 1

Chloroform : Aceton = 50 : 50

Wir verwenden als Säule eine sich nach unten verjüngende Glasröhre, die in dem verengten Teil durch eine Glasfilternutsche nach unten abgeschlossen ist und oben kolbenförmig erweitert ist.

Es wird soviel Silicagel (DAVISON, through 200) abgewogen, dass auf 1 Teil Trockenextrakt 20 Teile Silicagel kommen. Z.B. Extraktgewicht: 200 mg = 200 mg x 20 = 4 g Silicagel. Die Nutsche wird nach oben mit Watte verschlossen und das Silicagel darübergeschichtet. Die Verquellung des Adsorbens erfolgt mit Chloroform, das langsam auf das Silicagel getropft wird. Danach wird der gelöste Extrakt eingebracht, und

a) mit Chloroform/Aceton = 99 : 1 u.

b) mit Chloroform/Aceton = 50 : 50 eluiert.

Die mit Chloroform/Aceton = 99 : 1 herausgezugene Fraktion wird verworfen. Die mit Chloroform/Aceton = 50 : 50 gewonnene

Fraktion enthält die gesuchte Analysensubstanz. Sie wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und eignet sich dann zur präparativen Chromatographie.

2) DIE PRÄPARATIVE CHROMATOGRAPHIE:

Wir verwenden hierzu die absteigende Papierchromatographie, wie sie von ZAFFARONI (16, 17, 18) beschrieben wurde. In der ersten Zeit arbeiteten wir mit den Phasen: Toluol/Propylenglykol. Es zeigte sich aber bald, dass die Phasen Formamid/Chloroform eine kürzere Laufzeit haben und eine bessere Trennung liefern.

Im System Formamid/Chloroform wandert das Aldosteron fast gleich wie Cortison, nur eine Spur langsamer. Hydrocortison und alle anderen Corticoide haben einen deutlich verschiedenen Rf-Wert und lassen sich gut abtrennen. Es ist somit die Aufgabe dieser präparativen Chromatographie, Banden zu bekommen, die nur Aldosteron und Cortison enthalten.

Für das Zaffaroni-Chromatogramm wird im Gegensatz zum späteren Bush-Chromatogramm ein nur einmal unterteiltes Papier verwendet, das bei uns folgende Masse hat: 50 cm Länge und 15 cm Breite.

Längenunterteilung: (Vom Kopf aus) 2 cm als Falz für die Beschriftung. 11 cm bis zur Startlinie. Die freie Laufrichtung beträgt 39 cm.

Breitenunterteilung: Zwischen 1,5 cm und 2 cm wird bis zur Startlinie ein Streifen von 0,5 cm herausgeschnitten. Wir haben damit eine 1,5 cm breite Fläche gewonnen, die mit Testsubstanzen besetzt werden kann. Diese können dann unabhängig von der Analysensubstanz laufen. Die reine Laufläche bemisst sich also auf 39 cm mal 13 cm. Wir benutzen Linterspapiere von SCHLEICHER & SCHÜLL (2043a). Es ist ein mittelschnell laufendes Filtrierpapier, etwa wie WHATMAN Nr. 1.

Der Extrakt wird in einer Lösung von Methanol/Chloroform = 1 : 1 gelöst. Die Menge des Lösungsmittels schwankt je nach Extraktmenge zwischen 0,1 und 0,5 ml. Das wie unten beschrieben vorbereitete Papier wird mässig rasch durch eine Lösung von 30 % Formamid in Aceton gezogen und etwa 5 Min. zum Abtropfen aufgehängt. Wir tragen dann die Hälfte des Extraktes mit einer Blutzuckerpipette auf die Startlinie des Chromatogramms. Um das Trocknen der Extraktlösung auf dem Papier zu beschleunigen, wurde ein intermittierender Luftstrom über dem Arbeitsplatz er-

zeugt. Auf den Teststreifen wurde 10 gamma Cortison und 10 gamma Hydrocortison aufgetragen. Um die Lösungsmittelfront zu kennzeichnen, wurde auf den Teststreifen noch einige Tropfen einer gesättigten Sudan-III-Lösung aufgetragen.

Unser Chromatographieraum hat eine konstante Temperatur von 30 - 35°C. Die Chromatographiekästen haben die Masse: 30 cm Breite, 60 cm Länge und 15 cm Tiefe. In ihnen befinden sich Glasrohrgestelle, die oben eine Wanne tragen, worin sich die bewegliche Phase befindet. In der Wanne wird mit einem Glasstab das obere Ende des Chromatogrammes eingeklemmt. Die Kästen müssen sehr gut abgedichtet sein. Wir verschmieren deshalb den Rand des Kastens mit einem Stärkekleister, pressen den Glasdeckel fest an und beschweren ihn mit einem Sandsack von 5,5 kg Gewicht.

Nach 3 Stunden erreicht die Lösungsmittelfront den unteren Papierrand. Das Papier wird vorsichtig herausgenommen und in Dunkelheit bei Arbeitstemperatur getrocknet. Nach 15 - 20 Stunden ist das Chromatogramm trocken und kann im UV-Licht photokopiert werden.

Die UV - Photokopie und ihre Auswertung

Die UV-Photokopie zeigt uns auf einem lichtempfindlichen Papier an, wo im Zaffaroni-Chromatogramm das Cortison und das Hydrocortison liegen. Beide, das Cortison und das Hydrocortison und auch das Aldosteron absorbieren das UV-Licht. Die Testlösungen am Rande sichern die Befunde.

Die Chromatogramme werden in der Dunkelkammer fest auf ein Photopapier gespannt. Startlinie und Papierrand müssen sich decken. Bei einem Abstand der UV-Lampe von 35 - 40 cm werden die Papiere mit Hilfe eines auf- und zuklappbaren Deckels an der Unterseite des Lampengehäuses 4 - 5 sec. belichtet. Das belichtete Photopapier wird dann in üblicher Weise entwickelt, fixiert und getrocknet.

Danach bringen wir die Photoprints mit den Chromatogrammen zur Deckung und schneiden - durch die Testsubstanzen geleitet - Streifen, die von den Corticoiden nur das Cortison und das Aldosteron enthalten.

Die Elution der aldosteronhaltigen Banden

Das Gerät zum Eluieren der aldosteronhaltigen Papierstreifen ist eine sich nach unten verjüngende Glasröhre mit einer grössten lichten Weite von 5 cm. Sie endet oben mit einem Glasschliff. In diesen Schliff wird der Kopf des Gerätes eingesetzt. Er enthält einen Haltehaken für das Papier und eine gebogene Kapillare, die mit ihrer Öffnung dem Streifen anliegt. Nach oben ist diese Kapillare zu einem Gefäss erweitert, das ca. 10 l fasst. Die Tropfgeschwindigkeit wird mit einem Hahn reguliert.

Die Papierstreifen werden nun so zerschnitten, dass sie der lichten Weite des Elutionsapparates angepasst sind. Von jeder Papierseite lassen wir 10 mal Methanol hinunterfliessen. Damit haben wir die Analysensubstanz erfasst, wie es uns Testproben an ausgelaugten Eluatstreifen zeigten. Das aldosteronhaltige Eluat wird nun in einem Wasserbad unter Vakuum bei 40 - 45°C eingengt.

Diese Schlussextrakte können nun der analytischen Chromatographie unterzogen werden.

3) DIE ANALYTISCHE CHROMATOGRAPHIE:

Wir verwenden hierzu das System C von BUSH (19). Es ist ein absteigendes System. Die Phasen sind:

Toluol/Essigsäureester/Methanol/Wasser = 45 : 5 : 25 : 25.

In diesem System wandert das Aldosteron gleichweit wie das Hydrocortison, das in der präparativen Chromatographie eliminiert wurde und trennt sich damit gut vom Cortison. In der analytischen Chromatographie stellt sich das Aldosteron rein dar und kann gewonnen oder gemessen werden. Das Bush-Chromatogramm hat die gleiche Grösse und die gleiche Längenunterteilung wie das Zaffaroni-Chromatogramm. Die Breitenunterteilung differiert mit diesem wie folgt: zwischen 1,5 cm breiten Streifen werden Zwischenräume von 0,5 cm herausgeschnitten. Wir haben damit bei einer Gesamtbreite von 15 cm 6 voneinander unabhängige Streifen, von denen jeder eine Analysenlösung fassen kann. Das Papier ist von SCHLEICHER & SCHÜLL (2043 a).

Der Schlussextrakt wird in reinem Methanol gelöst. Wir kamen stets mit Mengen um 0,2 ml aus. Die Bush-Chromatogramme brauchen nicht imprägniert zu werden, sondern sie müssen

5 - 8 Stunden im Bush-Kasten hängend equilibrieren. Zum Auftragen benutzen wir wieder Blutzuckerpipetten. Die Hälfte des gelösten Schlussextraktes (= ein Viertel des Ausgangsextraktes) wird jeweils auf die 1,5 cm breite Startlinie aufgetragen. Ein Randstreifen dient als Teststreifen und wird mit 10 gamma Cortison und 10 gamma Hydrocortison beschickt. Dazu kommen einige Tropfen der Sudan-III-Lösung zur Markierung der Lösungsmittelfront.

Um bei der späteren Auswertung der Bush-Chromatogramme Vergleichswerte von genau bekannter Grösse zu haben, tragen wir auf 6 Streifen steigende Hydrocortisonmengen von 0,5 gamma, 1 gamma, 2 gamma, 3 gamma, 5 gamma, 7 gamma und 10 gamma.

Die Kästen für die Bush-Chromatographie stehen unter konstanter Temperatur von 40° C. Bei dieser Temperatur sind die stark beladenen Chromatogramme am besten auswertbar. Die Einrichtung der Kästen entspricht der der Zaffaroni-Gefässe. Sie unterscheidet sich nur in zwei Anordnungen. Der Glasdeckel des Bush-Kastens besitzt in der Mitte einen Schliff mit einem dichtabschliessenden Stöpsel. Nach der Equilibrierung kann mit einem Trichter das Lösungsmittel so eingeführt werden, dass der Kasten nicht geöffnet werden muss. Zum anderen erfolgt hier die Verschmierung des Kastenrandes mit einem Silicon-Hochvakuumfett.

Nach 2 - 3 Stunden hat die Lösungsmittelfront das untere Papierende erreicht und kann herausgenommen werden. Das Chromatogramm muss mindestens 1 Stunde an der Luft trocknen.

Eine UV-Photokopie der Bush-Chromatogramme ist nicht nötig, da die UV-absorbierenden Verunreinigungen in den Eluatn meist die schwache UV-Absorption der geringen Aldosteronmengen überdecken oder undeutlich erscheinen lassen.

Über die Fehlerquellen bei der papierchromatographischen Technik (20).

1. Die Papiere zur Chromatographie müssen sorgfältigst aufbewahrt werden.

2. Die Lösungen sollen möglichst frisch und die Reagenzien rein sein.
3. Die Imprägnierung des Papiers muss sehr sorgfältig geschehen.
4. Luftfeuchtigkeit wirkt störend, deshalb dürfen die imprägnierten Papiere nicht lange an der Luft hängen.
5. Es ist besonders auf die Faserrichtung des Papiers zu achten. Die Lösungsmittelfront muss stets in Längsrichtung laufen.
6. Es soll möglichst unter konstanter Temperatur gearbeitet werden.

Identifizierung und Bestimmung des Aldosterons

1. CHEMIE DES ALDOSTERONS: Die

Die Analyse des Aldosterons passte auf die Formel $C_{21}H_{30}O_5 \pm H_2$, wobei sich $C_{21}H_{28}O_5$ durch den Abbau als richtig erwies. Seine Struktur ist die eines 18-Oxo-Corticosterons. In Lösung dürfte es vorwiegend in der Cyclohalbacetalform vorliegen (21).

Aldosteron kristallisiert aus feuchtem Aceton-Äther als Hydrat. Besonders schöne Kristalle würden aus Aceton-Wasser erhalten. Der Schmelzpunkt war je nach Kristallgrösse und Erhitzungsart, aber auch von Präparat zu Präparat etwas verschieden. Meistens zeigten die Kristalle einen Doppelschmelzpunkt. Sie schmolzen zunächst bei ca. $108 - 112^{\circ}C$, die Schmelze erstarrte bei langsamen Erhitzen dann wieder vollständig, und das Präparat schmolz definitiv bei ca. $155 - 160^{\circ}C$. Es wurden aber auch Kristalle erhalten, die zwischen ca. $115 - 135^{\circ}C$ nur opak wurden und erst bei $164 - 170^{\circ}C$ schmolzen. Im Papierchromatogramm erwiesen sich alle diese Kristalle als völlig einheitlich und identisch. Aldosteron ist gegen Säuren relativ empfindlich, und zwar wird es dabei in alkoholischer Lösung rascher zerstört als in wässriger Lösung (22).

2. IDENTIFIZIERUNG UND BESTIMMUNG:

Der Nachweis des Aldosterons gilt als gesichert, wenn im analytischen Chromatogramm ein Fleck mit einem Rf-Wert wie Hydrocortison auftritt, der die folgenden Reaktionen zeigt:

a) Positive Absorption.

- b) Positive Reduktionsprobe mit Blautetrazolium.
- c) Positive gelbe Fluoreszenz nach Erhitzen der mit Alkalien behandelten Streifen.

Falls genügend Material vorhanden ist, kann zur Identifizierung auch noch zusätzlich das Absorptionsspektrum in konzentrierter Schwefelsäure herangezogen werden.

a) Die Bestimmung des Reduktionsvermögens des Aldosterons mit Blautetrazolium (23)

Mit dieser Farbreaktion wird die reduzierende α -Ketol-Seitenkette des Aldosterons angezeigt. Die α -Ketole geben sofort starke blaue Flecken, während Δ^4 -3-Ketosteroide ohne reduzierende Gruppierung sich erst nach längerer Zeit schwach blau-violett färben. Daher kann nur sofortige Blaufärbung bewertet werden. Die kleinen Unterschiede in der Empfindlichkeit dieser Farbreaktion bei Aldosteron, Cortison und Hydrocortison sind für die semiquantitative Auswertung bedeutungslos.

Lösung:

1 Volumen 0,1 %iger Blautetrazoliumlösung in Wasser mit 9 Volumen wässriger 2n NaOH. Die Streifen werden rasch durch diese alkalische Blautetrazoliumlösung gezogen und vor einem weissen Hintergrund aufgehängt. Schnell entstehen dort blaue Flecken, wo sich reduzierende Verbindungen wie Cortison, Hydrocortison und Aldosteron befinden.

Die oberhalb der Cortisonflecken befindlichen Aldosteronflecken werden nun visuell mit den parallel chromatographierten und entwickelten Hydrocortisonflecken bekannter Konzentration verglichen.

b) Die gelbe Fluoreszenz nach Erhitzen der mit Alkalien behandelten Streifen (24)

Unter dem gefilterten UV-Licht (Hauptstrahlung 300 - 370 m μ) einer Hochdruck-Quecksilberdampfampe sieht man anstelle der blauen Flecken solche mit gelber Fluoreszenz, wenn es sich um Δ^4 -3-Ketosteroide handelt. Die blauen Flecken wandern beim Trocknungsprozess etwas nach oben in Richtung der Startlinie, was die Auswertung

aber nicht beeinträchtigt.

Die mit alkalischem Blautetrazolium behandelten und ausgewerteten Streifen werden frei hängend 15 - 20 Min. in einem Trockenschrank bei 80 - 90°C getrocknet.

Die Abschätzung der Konzentration erfolgt unter dem UV-Licht ebenfalls visuell und wird mit dem Ergebnis des Blautetrazoliumtestes verglichen.

Aus beiden Bestimmungen wird durch Errechnung des Mittelwertes das Ergebnis gefunden. Um zu möglichst genauen Ergebnissen zu kommen, wurde die zweite Hälfte des Schlussextraktes (s. St. 14) noch einmal analytisch chromatographiert und ausgewertet.

Die Natrium- und Kaliumbestimmung erfolgte flammenphotometrisch (Zeiss-Spektralphotometer, Analysenlinie Na I: 5890, $\text{o } \text{\AA}$).

Experimentelle Ergebnisse von Harnanalysen bei 26 gesunden Personen und 41 Herzkranken

Es wurden mit der beschriebenen Methode 67 Harn analysiert und ausgewertet. In der nachfolgenden Tabelle sind die Kollektive der Normalpersonen und die verschiedenen Gruppen der Herzkranken übersichtshalber zusammengestellt. Die näheren Angaben finden sich jeweils bei der Diskussion der einzelnen Gruppen sowie in den die Ergebnisse zusammenfassenden Tabellen im Anhang.

Gesunde Personen.

1. Kollektiv von 16 Normalpersonen bei freier Nahrungswahl (Tab. 1a). Aldosteron : 0,5 - 6,5 gamma/24^h.
2. Kollektiv von 10 Normalpersonen. Ernährung mit gleicher salzarmer Standardkost. (Tab. 1)
Natriumgehalt dieser Kost 1,5-2,5g/die
Aldosteron : 2,0 - 8,0 gamma/24^h.

Herzkranke Patienten.

1. 17 Patienten mit kombinierter Rechts-Linksinsuffizienz (Tab. 2).
2. 4 Patienten vor und nach Salyrgandiurese (Tab. 3).
3. 8 Patienten mit isolierter Linksinsuffizienz (Tab. 4a).

4. 6 Patienten mit isolierter Rechtsinsuffizienz (Tab. 4b).
5. 4 Patienten mit Myocardinfarkt (Tab. 5)
6. 2 Patienten mit kongenitalen Herzvitien (Tab. 6).
 - a) Fallot'sche Pentalogie (Pat. 1)
 - b) Pulmonalstenose (Pat. 2).

Ergebnisdiskussion

Die Höhe der Aldosteronausscheidung im Urin wird unter anderem durch die Grösse der Natriumzufuhr mit der Nahrung bestimmt (25). Unsere Untersuchungen an herzkranken Patienten umfassen grundsätzlich zwei Gruppen. Unbehandelte Patienten, die sich einschränkungsfrei ernährten. Der Natriumgehalt ihrer Nahrung ist nicht reduziert. Ihnen gegenüber stehen die behandelten Herzkranken, die einer leichten Kochsalzrestriktion unterworfen waren. Eine nur geringe Einschränkung des Kochsalzgehaltes wurde im Gegensatz zu der in der Klinik üblichen Herzkrankenkost gewählt, um das Verhalten der Aldosteronausscheidung Herzkranker unabhängig von den Einflüssen einer artefiziellen Natriumverarmung zu studieren. Jede Gruppe hat eine Ernährungsform, die in ihrem Natriumgehalt wesentlich voneinander abweicht. Als Vergleichsgrundlage für die Analysenwerte mussten wir zwei Kollektive von gesunden Personen schaffen. Jedes Kollektiv hat eine Ernährungsform, die in ihrem Natriumgehalt so beschaffen war, dass sie mit der Gruppe von Herzkranken übereinstimmte, deren Vergleichsgrundlage sie war. Die Analysenwerte der salzarm ernährten Herzkranken wurden mit denen von 10 gesunden Normalpersonen verglichen, die 6 Tage lang mit der gleichen salzarmen Standardkost ernährt wurden. Ihre Aldosteronausscheidungen schwankten zwischen 2,0 und 8,0 $\gamma/24^h$ ($m = 5,0 \gamma$). Ihre Natriumausscheidungen schwankten zwischen 31,5 und 102,6 $m\ddot{a}qu/24^h$ ($m = 72,8 m\ddot{a}qu$) (Tab. 1). Die Aldosteronausscheidungen der Normalpersonen, die sich einschränkungsfrei ernährten schwankten zwischen 0,5 und 6,5 $\gamma/24^h$ ($m = 2,9 \gamma$) und ihre Natriumwerte im Harn zwischen 79,3 und 210,0 $m\ddot{a}qu/24^h$ ($m = 148,9 m\ddot{a}qu/24^h$) (Tab. 1a). Die Aldosteronwerte lagen bei den salzarm Ernährten etwas höher und die Natriumwerte etwas niedriger als bei der Gruppe mit freier Ernährungsweise. Damit kommen wir zu dem gleichen Ergebnis, das auch

andere Autoren (25) gefunden und beschrieben haben. Die Höhe der Aldosteronausscheidung im Harn ist auch nach unseren Untersuchungen von der Größe der Natriumzufuhr mit der Nahrung abhängig.

Kombinierte Links- Rechtsinsuffizienzen

Diese Gruppe kann wie folgt unterteilt werden.

1) Patienten, in deren Krankheitsverlauf wir einen uns signifikant erscheinenden Zustand herausuchten. In einem solchen Zustand untersuchten wir den 24-Std.-Harn (Tab. 2, Pat. 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 16). Die Aldosteronausscheidungen und die Natriumretentionen verliefen in guter Parallele zur Grösse der jeweiligen Flüssigkeitsretention. Bei unbehandelten Patienten mit starker Ödem- und Ascitesbildung zeigten sich die höchsten Aldosteron- und die niedrigsten Natriumwerte im Harn (S. Tab. 2 und Abb. 1). Bei geringerer Ödembildung fanden wir geringere, aber noch deutlich erhöhte Aldosteronwerte und eine deutlich erniedrigte Natriumausscheidung. Rekompensierte Patienten ohne nachweisbare Ödeme zeigten Aldosteron- und Natriumwerte im Urin, die wieder im Normalbereich salzarm ernährter Gesunder lagen.

2) Patienten, deren Krankheitsverlauf wir über längere Perioden kontrollieren konnten. Ihre 24-Std.-Harne untersuchten wir über mehrere Tage bis Wochen (Tab. 2, Pat. 2, 7, 14, 15, 17). Hier ergibt sich die gleiche Relation zwischen Ödembildung und Aldosteronausscheidung im Harn wie bei der ersten Gruppe. Abweichungen von diesem Verhalten zeigen lediglich zwei Patienten (Tab. 2, Pat. 15 und 17). Trotz starker Lungen- und Leberstauung mit fortgeschrittener Ödembildung zeigten sich normale Aldosteronwerte im Harn. Das Plasmaeiweiss und das Plasmaalbumin dieser Patienten waren nicht erniedrigt. Es kann angenommen werden, dass sich bei diesen Patienten ein vorübergehendes Gleichgewicht zwischen der reduzierten myocardialen Leistung einerseits und Anpassungsvorgängen des Kreislaufes und der Lebensweise einstellt. Es handelt sich hier offensichtlich um einen steady states ohne akute Retention, der wieder durch Perioden akuter Retention abgelöst werden kann.

Während der üblichen Herz-Ödemtherapie mit Kochsalzentzug, Herzglycosiden und diuresefördernden Mitteln kehrte die anfänglich pathologisch gesteigerte Aldosteronaktivität und Natriumretention in

den Normalbereich zurück. Parallel damit ging die Ausschwemmung der Ödeme und die Rekompensation des Kreislaufes.

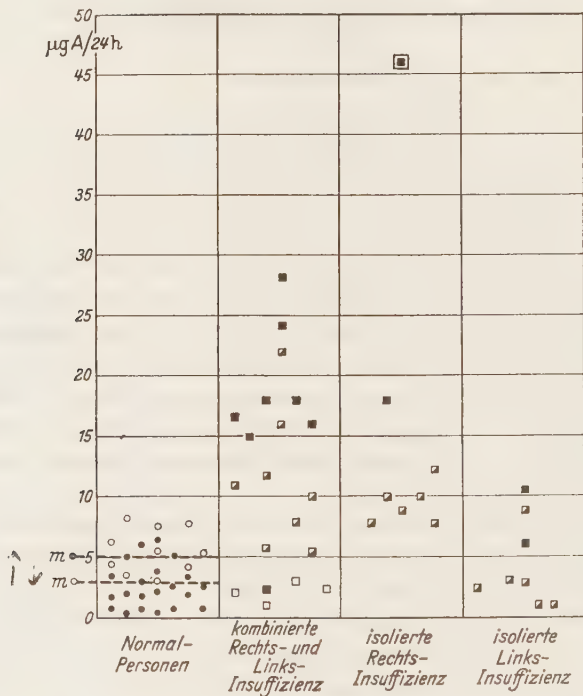


Abb. 1. Aldosteronausscheidung bei verschiedenen Formen der Herzinsuffizienz. ● Gesunde Versuchsperson bei freier Nahrungswahl; ○ gesunde Versuchsperson bei salzarmer Standardkost (1,5—2,5 g Na/die); ■ unbehandelte Herzranke; ◐ Herzranke während der Ödemausschwemmung; □ Herzranke nach der Ödemausschwemmung; ◑ kardialer Hydrops mit Stauungsceirrhose

Wurde die Therapie der Herzinsuffizienzen durch Kationenaustauscher (30 - 60 g MASOTEN/die) ergänzt, so zeigen sich zwei verschiedene Reaktionsweisen des Aldosteronmechanismus. Bei Patienten, die durch die Behandlung ihre Ödeme nur langsam ausschwemmten (Tab. 2, Pat. 15 und 17), erfolgte während der Austauschergaben ein Aldosteronanstieg. Bei massiver und schneller Ödemausschwemmung dagegen

(Tab. 2, Pat. 2) fiel die Aldosteronausscheidung während der Austauschtherapie zur Norm ab. Die Ursache dieser Reaktionen kann durch ein unterschiedliches Verhalten der Myocardfunktion und der Ödembildung bei der Behandlung mit Glycosiden, Austauschern und Bettruhe eine Erklärung finden. Denn wir wissen, dass eine schnelle Besserung der Myocardleistung mit schneller Ödemmobilisierung zu einer schnellen Verschiebung von Wasser und Salz aus den Körperhöhlen und dem Interstitialraum in den Intravasculärraum führt. Die Wirkung dieser Salz- und Wasserverschiebung bei Herzkranken kann mit einer Kochsalzinfusion bei Gesunden verglichen werden und führt zu dem gleichen Effekt: Senkung der Aldosteronaktivität und renale Ausscheidung von Natrium und Wasser. Verbessert sich dagegen die cardiale Hämodynamik unter der Therapie nur langsam, werden die Ödeme nur langsam mobilisiert, so sind die Salz- und Wasserreserven - Ödeme und Ascites - nicht verfügbar, um die Auswirkungen des medikamentösen Natriumentzuges zu kompensieren. Deshalb setzt in diesen Fällen auf Kationenaustauschern der entgegengesetzte Effekt ein: Anstieg der Aldosteronaktivität und renale Retention von Natrium.

Reine Links- und Rechtsinsuffizienzen

Diese Gruppen zeigen in ihren Aldosteronwerten erhebliche Abweichungen voneinander. Die isolierten Linksinsuffizienzen hatten Aldosteron- und Natriumwerte im Urin, die im Normalbereich der salzarm ernährten Versuchspersonen lagen. Bei ausgeprägtem Lungenödem oder Asthma cardiale waren die Aldosteronausscheidungen deutlich erhöht (Tab. 4 a und Abb. 1).

Bei isolierter Rechtsinsuffizienz war die Aldosteronausscheidung deutlich bis stark erhöht (Tab. 4b).

Eine chronisch dekompensierte Tricuspidalstenose mit Stauungscirrhose, massigem Ödem, Ascitesbildung und Hyponatriämie zeigte die stärkste Aldosteronaktivität und Natriumretention, die wir bei Herzkranken beobachten konnten (Tab. 4b, Pat. 2).

Die Ergebnisse aus dieser Gruppe lassen sich wie folgt deuten. Patienten mit reiner Linksinsuffizienz haben meistens normale Venendrucke und keine Ödeme. Bei Patienten mit schwerer Rechtsinsuffizienz sind die Venendrucke erhöht, bei ihnen stellen sich starke Ödeme ein. Auf eine gewisse Relation zwischen dem Ausmass der Ödembildung und der Höhe

des Venendruckes wies ALT SCHULE 1938 hin (26). Jedoch lagen bei vielen ödematösen Herzkranken die Venendrucke nicht höher als bei Patienten ohne Ödeme (26).

Bei dem unterschiedlichen Verhalten der Aldosteronwerte bei reinen Links- und bei reinen Rechtsinsuffizienzen kann auch daran gedacht werden, dass die Leber in vitro Aldosteron zerstört (CHART und GORDON (25)). Das legt die Vermutung nahe, dass die Fähigkeit der Leber, Aldosteron zu inaktivieren, bei Leberschäden zumindest eingeschränkt ist.

Schwere Herzmuskelfinfarkte

Diese imponieren durch einen Anstieg der Aldosteronwerte 3 - 6 Tage nach dem Infarktereignis (Tab. 5). Die Kreislagsituation in den ersten Tagen nach dem Infarkt trägt im allgemeinen die Züge eines hypovolämischen Schocks. Die Verringerung des Blutvolumens beträgt nach FEIS, SCHNAPER, JOHNSON und SCHREINER (25) im Mittel 10 % der Norm, was etwa einem Aderlass von 600 cm entspricht.

Aus eigenen Erfahrungen wissen wir, dass ein Aderlass von 600 cm zu einer starken Steigerung der Aldosteronausscheidung führt, die mehrere Tage andauert, bis diese primäre Veränderung des intravasculären Volumens durch orale Zufuhr und tubuläre Retention von Natrium und Wasser ausgeglichen wird. Die Folgerung, dass eine Steigerung der Aldosteronaktivität die direkte Folge einer Hypovolämie sei, ist jedoch nicht richtig. Denn wir kennen hypervolämische Zustände - dekompensierte Lebercirrhosen und hydropische Herzinsuffizienzen - bei denen ebenfalls eine gesteigerte Aldosteronaktivität nachweisbar ist. Es ist zu diskutieren, ob die Abnahme der Durchblutungsgrösse in bestimmten Abschnitten des Gefässsystems zu Änderungen der Aldosteronsekretion führt.

Hydropische Herzranke vor und nach Ascites- punktion

Unsere Beobachtungen an hydropischen Herzkranken vor und nach Ascitespunktion (Tab. 2, Pat. 14 und Tab. 4b, Pat. 2) waren besonders interessant und liessen erhoffen, durch eingehende Studien einen Einblick in den inneren Aldosteronmechanismus zu bekommen.

Der schwere cardiale Hydrops stellt einen Zustand dar, in dem die Flüssigkeitsretention am stärksten ausgebildet ist.

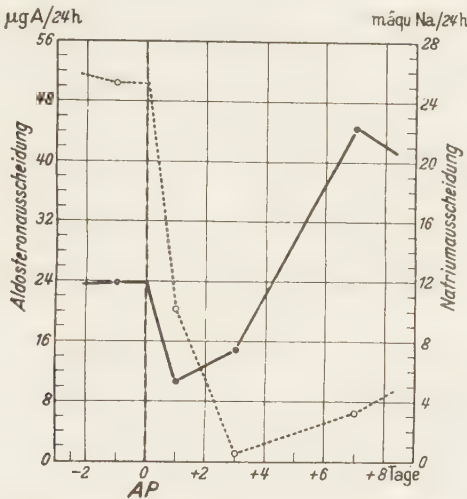


Abb. 2 Aldosteron- und Natriumausscheidung nach Ascitespunktion bei kardialen Hydrops. ● Aldosteronausscheidung; ○ Natriumausscheidung; AP Ascitespunktion

Die Aldosteronausscheidung und die Natriumretention waren vor der Punktion stark erhöht und erreichten nach einigen Tagen nach der Ascitespunktion höchste Werte (Abb. 2). Die Natriumausscheidung fiel dabei bis auf ein Minimum von 1 $\text{m}\ddot{\text{a}}\text{qu}/24\text{h}$ ab. Die Aldosteronwerte schwankten innerhalb der neu erreichten Grössenordnung während der Dauer der erneuten Ascitesbildung und kehrten nach 10 - 30 Tagen in den Ausgangsbereich vor der Punktion zurück. Parallel diesem Aldosteronverhalten suchten wir die Reaktionsweise einiger Grössen des Wasser- und Mineralhaushaltes zu erfassen und zu bestimmen. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich eine transitorische Abnahme des Plasmavolumens nach Ascitespunktion. Die Erklärung für dieses Verhalten könnte in der gesteigerten Flüssigkeitstranssudation aus dem Intravaskulärraum in die entleerte Bauchhöhle zu suchen sein.

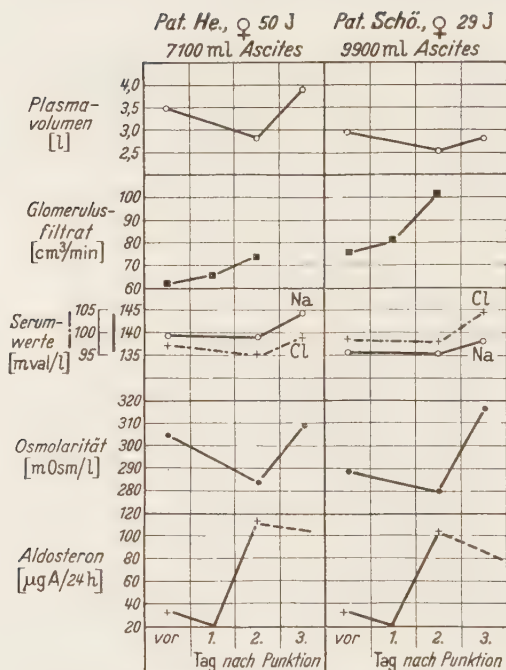


Abb. 3 Aldosteronausscheidung, Plasmavolumen, Glomerulusfiltrat und Osmolarität nach Ascitespunktion bei dekompensierter Lebercirrhose

Diese Beziehung zwischen der Änderung des Plasmavolumens und der Erhöhung der Aldosteronaktivität konnte durch die von uns gemachte Beobachtung gestützt werden, dass bei grossen Aderlässen die Aldosteronwerte anstiegen und die Natriumwerte abfielen. Diese Verringerung des Plasmavolumens ruft vermutlich sekundäre Veränderungen der Hydratation und das Elektrolytbestandes im Extra- und Intrazellulärraum hervor, die ihrerseits auf noch nicht bekannte Weise als Stimulans für die Aldosteronsekretion zu wirken scheinen, wie es laufende Untersuchungen von RIECKER, KOCZOREK und WOLFF andeuten.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Kreislauf- und Stoffwechseluntersuchungen lassen zwar Vieles ungeklärt, aber sie vermitteln doch eine

Vorstellung, wie man sich die endokrine Regulation des Natrium- und damit des Wasserhaushaltes bei der akuten Ascites- und möglicherweise auch bei der akuten Ödembildung vorstellen muss. Sie lassen die bedarfsabhängige Aldosteronaktivität im Organismus als Teil eines Homöostasemechanismus zur Aufrechterhaltung zweckmässiger Volumenverhältnisse im extrazellulären Raum und besonders im Kreislauf erscheinen, wie das bereits von verschiedenen Seiten vermutet wurde (MACH). In den beschriebenen Veränderungen der Aldosteronaktivität nach Ascitespunktion wäre dann eine Aktivierung dieses Homöostasemechanismus mit dem Ziele zu sehen, das in die Bauchhöhle abströmende Natrium und Wasser zu ersetzen und die unter den veränderten Bedingungen der ascitesbildenden Herzinsuffizienz günstigsten Volumenverhältnisse herzustellen.

Als Folge akuter Volumenänderungen bzw. ihrer Begleiterscheinungen muss wohl auch der Anstieg der Aldosteronaktivität nach grossen Salyrgandiuresen gedeutet werden. Ein Anstieg der Aldosteronaktivität nach grossen Diuresen ist bereits bei Gesunden von einigen Autoren beschrieben worden (FALBRIARD, MÜLLER, NEHER und MACH - BECK, DYRENFURTH, GIROUD und VENNING - WOLFF, KOCZOREK und BUCHBORN (25)). Das gleiche Verhalten zeigten unsere Patienten mit hydropischer Herzinsuffizienz nach grossen Salyrgandiuresen (Abb. 4 s. S. 30). Dabei stiegen sowohl die Aldosteronwerte als auch die Natriumwerte im Harn an. Dieser Widerspruch bedarf einer Erklärung. Es muss an die Tatsache gedacht werden, dass beide Grössen im 24-Std. - Harn nach Salyrgangaben bestimmt wurden.

Hier geht die Natriumdiurese unter Salyrganwirkung voran, ihr schliesst sich die Zunahme der Aldosteronausscheidung unmittelbar an. Beide Veränderungen gehen in die 24 Stunden dauernde Sammelperiode ein. Es muss auch daran gedacht werden, dass sich am Tubulusepithel die natriuretische Wirkung des Salyrgans gegenüber der natriumbewahrenden des Aldosterons durchsetzt. Die Beobachtung spricht im Grunde dafür, dass der Aldosteronmechanismus bei hydropischen Herzkranken ebenso empfindlich auf Veränderungen des bestehenden Flüssigkeitsvolumens und der Elektrolytzusammensetzung in den Körperräumen reagiert wie bei Gesunden unter physiologischen Gegebenheiten. Der Aldosteronmechanismus scheint somit bestrebt zu sein, die mit Ausbildung des neuen steady state der Herzinsuffizienz entstandenen Verhältnisse in den Körperräumen aufrecht zu erhalten.

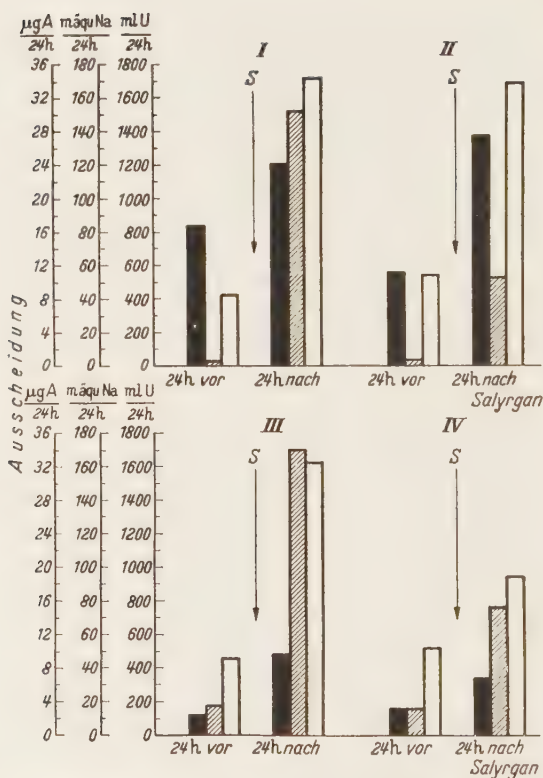


Abb. 4 Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Wasser bei hydrophischer Herzinsuffizienz vor und nach Salyrgangabe (4 ml intramuskulär).

■ Aldosteronausscheidung; ■ Natriumausscheidung;
□ Wasserausscheidung; S Salyrganinjektion

Versucht man, die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse unter pathophysiologischen Gesichtspunkten zu vereinen, so muss man sich mit der Frage auseinandersetzen, warum kommt es bei Herzinsuffizienzen zu einem Hyperaldosteronismus? Welche Rolle spielt das Aldosteron in der Genese der cardialen Ödeme? Nach dem heutigen Stand unseres Wissens muss man primär eine pathologische Änderung der cardiovasculären Hämodynamik verantwortlich machen, die sekundär zu einer abnormen

Verteilung von Blut, Wasser und Elektrolyten führt. Um diese abnorme Verteilung in Grenzen zu halten, muss der Organismus einen Homöostasemechanismus aktivieren, der zweckmässige Volumenverhältnisse im extrazellulären Raum und besonders im Kreislauf aufrechterhalten kann. Als einen Teil dieses Homöostasemechanismus sehen wir die bedarfsabhängige Aldosteronproduktion an. In der Volumenregulation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes kommt dem Aldosteronmechanismus offensichtlich eine führende Rolle zu (BARTTER, MÜLLER (27)).

Entscheidend für die pathophysiologische Bedeutung des Aldosterons bei der Entstehung der cardialen Ödeme ist die Tatsache, dass normale Personen auf Vermehrung des Natrium- und Wassergehaltes im Körper mit einem Rückgang der Aldosteronaktivität zu sehr tiefen Werten reagieren, während bei Herzkranken eine erhöhte Aldosteronaktivität eintritt, trotz laufender Retention von Natrium und Wasser (WOLFF). Dieses Verhalten gibt auch eine Erklärung für die Feststellung, die SCHRÖDER 1941 machte, dass bei chronischer Herzinsuffizienz die Natrium- und Chloridausscheidung nach Verabreichung von Kochsalz geringer ist als bei Gesunden (26). Diese Unfähigkeit Herzkranker, die Aldosteronaktivität nach Volumenvermehrung zu senken, ist vielleicht dadurch zu erklären, dass die retinierte Flüssigkeit in den Körperhöhlen und im Interstitium abgelagert wird, das heisst, in Körperräumen, die gegenüber Verschiebungen ihres Salz- und Wassergehaltes anscheinend nicht sensibel sind.

An den Schluss dieser Arbeit seien die Worte von Professor SCHWIEGK gestellt, dass die ausserordentlich zahlreichen, sehr sorgfältigen Untersuchungen über den Wasser- und Mineralhaushalt der Herzkranken heute noch keinen sicheren Schluss auf die Reihenfolge und die kausalen Verknüpfungen der beim cardialen Ödem eintretenden Veränderungen erlauben.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend werden die bisherigen Forschungen und Ergebnisse über das mineralwirksame Nebennierenrindenhormon Aldosteron im Hinblick auf die spezielle Thematik dieser Arbeit berichtet. Es wird die physikochemische Methode von NEHER und WETTSTEIN zur Bestimmung des Aldosterons ausführlich beschrieben. Die Untersuchungen wurden an Urinen von 41 Herzkranken mit verschiedenen Formen und in verschiedenen Stadien der Herzinsuffizienz durchgeführt. Zum Vergleich dienten Untersuchungsergebnisse von 26 Gesunden. Die Aldosteronausscheidung betrug bei Gesunden mit freier Nahrungswahl $0,5 - 6,5 \text{ gamma } 24^h$. Bei Ernährung mit der in der Klinik üblichen salzarmen Standardkost fanden sich bei Gesunden Aldosteronausscheidungen von $2,0 - 8,0 \text{ gamma } 24^h$.

Kombinierte Links-Rechtsinsuffizienzen mit einem Hydrops zeigten Anstiege der Aldosteronausscheidung bis zu $27 \text{ gamma } 24^h$ und Senkung der Natriumausscheidung bis $0,5 \text{ mÄqu } 24^h$.

Dekompensierte Linksinsuffizienzen mit isolierter Lungenstauung zeigten Aldosteronausscheidungen, die im Bereich der Norm lagen. Die Natriumausscheidungen waren ebenfalls normal oder wenig erniedrigt.

Dekompensierte Rechtsinsuffizienzen mit Stauung im grossen Kreislauf zeigten Aldosteronausscheidungen von $7,5 - 126 \text{ gamma } 24^h$. Die Natriumausscheidungen waren dabei stark gedrosselt.

Bei schweren Herzinfarkten wurden 3 - 6 Tage nach dem Infarkt ereignis Anstiege der Aldosteronausscheidung und Senkungen der Natriumausscheidung beobachtet.

Bei hydropischen Herzkranken nahm nach Ascitespunktion die Aldosteronausscheidung und die Natriumretention weiterhin zu.

Aldosteronausscheidung und Natriumausscheidung zeigten bei Herzkranken eine negative Korrelation.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Tait J. F., Simpson S. A., Grundy H. M.
Lancet, 1952, 262, 122.
2. Simpson S. A., Tait J. F., Bush I. E.
Lancet, 1952, 263, 226
3. Gross F. Klin. Wochenschr. 1956, 35/36
4. Simpson S. A. u. Tait J. F.
Endocrinology 1952, 50, 150
5. Dessaulles, Tripod u. Schuler
Schweiz. Med. Wochenschr. 1953, 83, 1088
6. Gross F. u. Gysel H.
Acta endocr. 1954, 15, 199
7. Mach, R. S. Wiener Kli. Wochenschr. 1956, 14, 277
8. zitiert nach Simpson, Tait, Wettstein, Neher, v. Euw, Schindler
und Reichstein Helv. Chim. Acta, Vol. 37/4
9. zitiert nach Everse J. W. R.,
Das Hormon, 1956, 9/16
10. Bartter F. C. u. Co.
J. Clini. Invest., 1956, 35, 1306
11. Luetscher u. Axelrad,
J. Clini. Endocr. a. Metabol. 1954, 14, 1086
12. Neher u. Wettstein J. Clin. Invest. 1956
13. Wolff, Koczorek, Jesch u. Buchborn
Klin. Wochenschr. 1956, 13/14 366
14. Neher R. u. Wettstein O.,
Acta endocr. (Copenhagen) 1955, 18, 386
15. Martin u. Syngé, Biochemic. J., 1941, 35, 1358
16. Zaffaroni A. Burton R. B. u. Keutmann E. A.,
J. Biolog. Chem. 1949, Vol. 177/1, 49

17. Zaffaroni, Burton u. Keutmann,
Science, 1950, 111, 6
18. Burton, Zaffaroni u. Keutmann,
J. Biolog. Chemistr. 1951, 188, 7631
19. Bush, J. E., Biochem. J., 1952, Vol. 50/3, 370
20. Koczorek Kh. R., Dissert., Marburg 1955
21. Simpson, Tait, Neher, v. Euw, Schindler u. Reichstein,
Helv. Chim. Acta, 1954, Vol. 37, 1201
22. Simpson, Tait, Wettstein, Neher, v. Euw, Schindler u. Reichstein,
Helv. Chim. Acta, 1954, Vol. 37, 1163
23. Burton, Zaffaroni u. Keutmann,
J. Biolog. Chemistr. 1951, 188, 763
24. Bush I. E., Biochem. J., 1952, 50, 370
25. zitiert nach Wolff, Koczorek, Buchborn u. Köhler,
Klin. Wochenschr. 1956, 41:42, 1105
26. zitiert nach Schwiegk H.,
Regensburg, Jahrb. f. ärztl. Fortbildg.,
1955, Bd. IV, 98
27. Bartter u. Müller in Klinik der inneren Sekretion Springer-
Springer-Verlag 1957, 282

Für die Überlassung des Themas und für die grosszügige Unterstützung der Arbeit möchte ich Herrn Professor H. SCHWIEGK und Herrn Professor H. P. WOLFF meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Herrn Dr. Koczorek danke ich für die vielen Hinweise und Ratschläge, die er mir für meine Arbeit gegeben hat.

TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1

Nr.	Patient			Aldosteron und Natrium im Harn	
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre	$\gamma/24$ Std	mäqu/24 Std
1. H 28	Sch. G.	♂	24	6,5	68,5
2. H 61	H. G.	♂	48	2,4	102,6
3. H 163	F. E.	♀	42	2,0	83,0
4. H 187	J. K.	♂	24	3,2	83,0
5. H 205	E. R.	♂	20	8,0	53,0
6. H 206	G. E.	♂	44	5,6	68,0
7. H 294	L. A.	♀	38	5,7	88,2
8. H 301	W. G.	♀	36	8,0	34,5
9. H 302	G. H.	♂	19	4,8	96,5
10. H 303	E. Sch.	♂	53	7,2	50,9
				2,0—8,0 γ $m = 5,0 \gamma$	31,5—102,6 mäqu $m = 72,8$ mäqu

Tabelle 1a. Normalpersonen

Nr.	Versuchsperson	Aldosteron- aus- scheidung $\gamma/24$ Std	Nr.	Versuchsperson	Aldosteron- aus- scheidung $\gamma/24$ Std
1	23 J. ♂	2,0	9	34 J. ♂	2,7
2	40 J. ♂	<1,0	10	30 J. ♀	3,5
3	32 J. ♀	1,0	11	22 J. ♂	5,2
4	29 J. ♂	<1,0	12	26 J. ♂	1,5
5	32 J. ♂	2,5	13	27 J. ♂	2,7
6	22 J. ♂	6,0	14	30 J. ♂	4,0
7	24 J. ♂	5,3	15	47 J. ♀	2,4
8	32 J. ♂	2,0	16	33 J. ♂	1,8

Tabelle 2. Kombinierte Links-Rechtsinsuffizienz

Nr.	Patient			Lungen- stauung	Ödem	Ascites	Ald.-Aus- scheidung y/24 Std	Na.-Aus- scheidung magu je 24 Std	Urin- menge ml/24 Std	Bemerkungen
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre							
1. H 14	Oe. I.	♂	79	+	+++	(+)	15,0	—	330	Myodegeneratio cordis, unbehandelt kombiniertes Mitral- und Aortenitium, unbehandelt Kontrolle nach 2 Tagen 3. Tag KA und Digitoxin 8. Tag KA und Digitoxin 16. Tag KA und Digitoxin 25. Tag KA und Digitoxin Digitalis und KA, rekompensiert
2. H 51				+++	+++	+	18,0	0,7	280	
H 53				+++	+++	+	18,0	0,5	210	
H 60				+	++	(+)	27,0	95,6	2200	
H 62				+	++	(+)	14,0	—	1050	
H 74	M.K.	♀	60	(+)	(+)	—	3,7	2,0	658	kombiniertes Mitralvitium, unbehandelt Mitralinsuffizienz, 8 Tage Strophanthin dekompensierter Hypertonus, 18 Tage Strophanthin und Salyrgan Myodegeneratio cordis, Strophanthin, rekompensiert
H 89				(+)	—	—	2,0	3,7	630	
H 106				—	—	—	2,8	2,2	830	
3. H 56				+	+++	+	17,0	1,4	415	
4. H 57				+	—	—	11,0	6,2	540	
5. H 76	Sch. E.	♀	65	(+)	+	—	4,0	27,4	280	kombiniertes Mitral-Aortenitium, 5 Tage Strophanthin kombiniertes Mitral-Aortenitium, 3 Monate Strophanthin und Diamox
6. H 77	Sch. L.	♀	64	—	—	—	2,0	29,8	635	
7. H 94				+	+++	+	22,0	1,3	230	
H 207	O. H.	♀	47	+	—	—	8,0	5,0	—	
8. H 111	B. P.	♂	30	++	++	—	10,0	113,6	1270	
9. H 136	F. G.	♂	56	++	+++	—	16,0	1,4	390	dekompensierter Hypertonus, unbehan- delt
10. H 140	B. G.	♀	36	(.)	+	—	9,0	10,1	800	Myodegeneratio cordis, 13 Safttage, Strophanthin
11. H 146	L. W.	♂	71	(+)	+	—	12,0	2,0	1000	Myodegeneratio cordis, 3 Safttage, Strophanthin
12. H 167	M. L.	♀	62	+	+	—	5,4	17,3	345	kombiniertes Mitral-Aortenitium, 5 Tage Strophanthin
13. H 204	L. H.	♂	70	+	+	—	16,0	3,7	490	dekompensierter Hypertonus, 10 Tage Strophanthin
14. H 209	R. G.	♂	58	+	++	++	24,0	45,2	310	dekompens. Hypertonus, unbehandelt
H 211				+	++	—	8,8	10,2	380	1. Tag nach Ascitespunktion (AP), Strophanthin
H 214				+	—	(+)	12,8	0,02	320	3. Tag nach AP, Strophanthin
H 223				(+)	+	—	44,0	3,0	550	8. Tag nach AP, Strophanthin
15. H 220				++	+++	—	2,4	84,5	720	Myodegeneratio cordis mit beginnender StauungsCirrhose
H 235	B. H.	♂	77	++	+++	—	1,3	46,9	350	4 Tage Strophanthin
H 240				+	+++	—	4,0	65,7	775	9 Tage Strophanthin, 3. Tag KA
H 247				+	++	—	4,2	101,1	1580	14 Tage Strophanthin, 8. Tag KA
H 248				+	+	—	6,4	37,6	580	18 Tage Strophanthin, 12. Tag KA
H 249				—	+	—	1,6	142,5	950	Strophanthin, rekompensiert
16. H 221	B. I.	♂	44	—	—	—	2,4	18,6	460	Aorteninsuffizienz, Digitalis, rekompensiert
17. H 251	Sch.K.	♂	67	+++	++	—	3,5?	17,7	510	Myodegeneratio cordis, 2 Jahre Digitalis
H 257				+++	++	—	2,0	130,2	730	nach 3 Tagen Strophanthin
H 258				++	++	—	10,8	0,2	520	nach 6 Tagen Strophanthin, 3. Tag KA
H 268				++	++	—	8,0	0,8	970	nach 10 Tagen Strophanthin, 7. Tag KA
H 278				+	++	—	13,0	5,4	1240	nach 14 Tagen Strophanthin, 11. Tag KA
H 280				+	+	—	14,0	0,7	1780	nach 17 Tagen Strophanthin, 14. Tag KA
H 282				(+)	(+)	—	4,8	5,0	1450	nach 21 Tagen Strophanthin, 18. Tag KA
H 290				(+)	—	—	9,6	3,2	730	Digitalis und KA, rekompensiert

Tabelle 4a. *Isolierte Linkinsuffizienz*

Nr.	Patient			Lungen- stauung	Leber- stauung	Ald.-Aus- scheidung mg/kg je γ/24 Std	Na.-Aus- scheidung mg/kg je 24 Std	Urin- menge ml/24 Std	Bemerkungen
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre						
1. H 112	P. K.	♂	55	+	-	2,4	123,8	770	dekompensierter Hypertonus
2. H 148	W. E.				-	3,2	127,0	800	
3. H 200	Sch. E.	♀	21	(+)	-	3,6	53,2	295	Mitralstenose
4. H 212	K. W.	♂	61	+	-	1,5	37,2	640	dekompensierter Hypertonus, Links- schenkelblock
5. H 228	P. R.	♂	26		-	1,5	42,1	340	Mitralstenose
6. H 262	B. W.	♂	71	+++	-	11,2	32,8	420	dekompensierter Hypertonus, Lungen- ödem, Pleuratrassudate
H 270				++	-	8,8	126,9	980	Kontrolle nach 5 Tagen, Strophanthin
7. H 289	St. E.	♀	44	++	-	6,0	66,5	500	kombiniertes Mitralvitium
8. H 296	G. G.	♀	36	++	-	4,8	88,3	1200	kombiniertes Mitralvitium

Tabelle 4b. *Isolierte Rechtsinsuffizienz*

Nr.	Patient			Lungen- stauung	Leber- stauung	Ödem	Ascites	Ald.-Aus- scheidung mg/kg je γ/24 Std	Na.-Aus- scheidung mg/kg je 24 Std	Urin- menge ml je 24 Std	Bemerkungen
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre								
1. H 93	P. L.	♀	62	-	+	-	+	8,0	71,8	500	Myodegeneratio cordis
2. H 137	Sch. P.	♀	45	-	+++	+++	+++	126,0	0,5	850	Tricuspidalstenose, Stauungs- cirrhose
H 219				-	+++	+++	+++	136,0	0,5	1020	12 Tage nach Ascitespunktion
3. H 147	M. A.	♂	41	-	+	+	-	12,0	102,2	1020	Cor pulmonale bei Kyphoskoliose
4. H 166	F. J.	♀	47	-	+	-	-	7,5	85,5	570	Cor pulm. bei Lungenemphysem
5. H 202	K. L.	♀	65	-	++	+	-	18,0	3,9	540	chronisches Cor pulmonale bei Sili- kose
6. H 271	R. W.	♂	44	-	+	+	(+)	10,0	41,9	560	Syncretio pericardii mit Einfluß- stauung, Diamox

Tabelle 3. Vor und nach Salyrgandiurese

Nr.	Patient			24 Std vor			24 Std nach 4 ml Salyrgan i. m.		
	Name	Geschlecht	Alter Jahre	AA γ/24 Std	NaA mäqu je 24 Std	UM ml je 24 Std	AA γ/24 Std	NaA mäqu je 24 Std	UM ml je 24 Std
1. H 56	F. E.	♀	49	17,0	1,4	410	24,0	151,1	1720
2. H 57	I. G.	♀	64	11,0	6,2	540	27,0	50,5	1660
3. H 221	B. J.	♂	44	2,4	18,6	460	9,6	165,5	1620
4. H 251	Sch. K.	♂	67	3,5	17,7	510	6,8	76,1	940
$m = \begin{cases} \text{vor} & . . . \\ \text{nach} & . . . \end{cases}$				8,5	11,0	480	16,8	110,8	1485

77*

Tabelle 5. Nach Myokardinfarkt

Nr	Patient			Tage nach Infarkt	Stauung im		Ald.-Aus- scheidung γ/24 Std	Na-Aus- scheidung mäqu je 24 Std	Urin- menge l/24 Std	Bemerkungen
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre		kleinen Kreis- lauf	großen Kreis- lauf				
1. H 164	K. W.	♂	69	1			4,0	75,0	500	Leichter supraapikaler Vorderwand- infarkt
2. H 110	M. F.	♂	52	1			2,8	45,6	820	schwerer Vorderwandinfarkt
				4			18,0	11,0	550	
				10			4,4	145,1	1565	
				11			2,0	132,5	1195	
3. H 171	T. R.	♂	39	2			3,7	57,6	700	leichter Hinterwandinfarkt
				4			12,0	32,4	970	
				8			2,8	45,9	520	
				2	+	-	2,8	175,9	980	
4. H 191	W. H.	♂	59	4	(+)	-	24,0	34,4	440	schwerer supraapikaler Vorderwand- infarkt
				10	-	-	1,5	105,6	540	

Tabelle 6

Nr.	Patient			Lungen- stauung	Leber- stauung	Ödem	Ascites	AA	NaA	UM
	Name	Ge- schlecht	Alter Jahre					γ/24 Std	mäqu je 24 Std	ml je 24 Std
1. H 247	K. H.	♂	13	—	—	—	—	9,0	23,2	630
2. H 275	G. H.	♂	14	—	+	—	—	10,0	68,8	730

Patient 1 = Fallotsche Pentalogie, Patient 2 = Pulmonalstenose.

LEBENS LAUF

Am 25. Februar 1932 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Arthur Köhler und seiner Ehefrau Dora, geb. Radder, in Hamburg geboren.

Ich besuchte die Volksschule von 1938 bis 1946 in Hamburg, Neustrelitz und in Schwerin. Von 1947 bis 1951 war ich Schüler der Goethe-Schule, Oberschule für Jungen, in Schwerin und verliess diese nach bestandennem Abitur.

Die vorklinischen Semester hörte ich in Rostock (2) und in Marburg (3). Hier bestand ich 1954 das Physikum.

An der Universität in Marburg habe ich 6 klinische Semester gehört. In München studierte ich 1 klinisches Semester. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Herbst 1957 in München.

